

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

BEST AVAILABLE COPY

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 19 FEV. 2003

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI





REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W / 260899

REMARQUE 24 JUIN 2002 DATE 24 JUIN 2002 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 0207778 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 24 JUIN 2002		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE LES LABORATOIRES SERVIER Direction Brevets 12, place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE	
Vos références pour ce dossier (facultatif) 5492			
Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N° _____ Date ____/____/____	
ou demande de certificat d'utilité initiale		N° _____ Date ____/____/____	
Transformation d'une demande de brevet européen		<input type="checkbox"/> N° _____ Date ____/____/____	
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)			
MICROCAPSULES POUR LA LIBERATION RETARDEE ET CONTROLEE DU PERINDOPRIL.			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		LES LABORATOIRES SERVIER	
Prénoms			
Forme juridique			
N° SIREN			
Code APE-NAF			
Adresse		12, place de La Défense	
Rue			
Code postal et ville		92415 COURBEVOIE Cedex	
Pays		FRANCE	
Nationalité		FRANCAISE	
N° de téléphone (facultatif)		01.55.72.60.00	
N° de télécopie (facultatif)		01.55.72.72.13	
Adresse électronique (facultatif)			

REMISE DES PIÈCES DATE 24 JUIN 2002 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 0207778 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI	
Vos références pour ce dossier : <i>(facultatif)</i>		5492	
6 MANDATAIRE			
Nom		JAGUELIN-GUINAMANT	
Prénom		Sylvie	
Cabinet ou Société		LES LABORATOIRES SERVIER	
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel			
Adresse	Rue	12, place de La Défense	
	Code postal et ville	92415	COURBEVOIE Cedex
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		01.55.72.60.00	
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>		01.55.72.72.13	
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>			
7 INVENTEUR (S)			
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée	
8 RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en trois versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt (joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence).	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)  S. JAGUELIN-GUINAMANT, Ingénieur Brevets		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI 	

La présente invention concerne des microcapsules permettant la libération retardée et contrôlée du périndopril, ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, destinés à une administration par voie orale.

5 Plus précisément, l'invention se rapporte à une forme microparticulaires à libération retardée et contrôlée de périndopril ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables pour laquelle les phases de libération retardées et contrôlées sont maîtrisées de façon certaine grâce à un double mécanisme : libération "temps dépendant" déclenchée au bout d'une certaine durée de séjour dans l'estomac et libération "pH dépendant" déclenchée par un changement de pH lors de l'entrée des particules dans le petit intestin. Les
10 microparticules de la présente invention sont des microcapsules de granulométrie comprise entre 100 et 1 200 microns contenant du périndopril et individuellement recouvertes par au moins une pellicule d'enrobage permettant la libération retardée et contrôlée de périndopril.

Le périndopril sous forme de sel de *tert*-butylamine est commercialisé pour le traitement de l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque congestive. Il exerce notamment une
15 activité inhibitrice sur certaines enzymes, comme les carboxypolypeptidases, les enképhalinases ou la kininase II. Il inhibe notamment la transformation du décapeptide angiotensine I en l'octapeptide angiotensine II, responsable dans certains cas de l'hypertension artérielle, en agissant sur l'enzyme de conversion.

L'emploi en thérapeutique du périndopril et de ses sels pharmaceutiquement acceptables
20 permet de réduire ou même supprimer l'activité de ces enzymes responsables de la maladie hypertensive ou de l'insuffisance cardiaque. L'action sur la kininase II a pour résultat l'augmentation de la bradykinine circulante et également la baisse de la tension artérielle par cette voie.

Actuellement, le sel de *tert*-butylamine du périndopril est administré par voie orale sous la forme d'un comprimé à libération immédiate.

Il est administré le matin en une prise quotidienne. Or, il est nécessaire pour un meilleur traitement de l'hypertension artérielle non seulement de contrôler la tension artérielle sur l'ensemble du nycthémère mais aussi de s'assurer que le traitement permet de prévenir les remontées tensionnelles observées notamment le matin au lever des patients. Ces remontées tensionnelles dites "pics du petit matin" sont extrêmement difficiles à contrôler et sont responsables de nombreux accidents cardiovasculaires chez des patients hypertendus.

Les comprimés de périndopril actuellement commercialisés permettent une couverture tensionnelle sur l'ensemble du nycthémère mais ne permettent pas de se préserver totalement de la remontée tensionnelle observée au petit matin chez les patients hypertendus. Une étude clinique chez des patients hypertendus a montré qu'avec le comprimé actuel les concentrations plasmatiques en principe actif atteintes entre 4 et 8 heures du matin sont insuffisantes pour que disparaisse complètement cette remontée tensionnelle observée le matin.

Afin de résoudre ce problème, il était nécessaire de mettre au point une nouvelle forme galénique administrable une fois par jour, garantissant la libération et l'absorption du principe actif au moment souhaité et permettant de contrôler efficacement la tension artérielle sur toute la journée et notamment le matin.

Or, force est de constater que la plupart des formes à libération retardée ne peuvent assurer de façon certaine la libération de principe actif dans un délai prescrit.

En effet, de manière conventionnelle, les formes à libération retardée sont obtenues par revêtement du PA par une couche de polymère entérique par exemple de copolymère d'acide méthacrylique et d'ester méthylique d'acide méthacrylique: EUDRAGIT®L. Ce type de revêtement entérique est connu pour présenter une perméabilité réduite dans les

conditions de pH acide de l'estomac et se dissoudre lorsque le pH remonte à une valeur proche de celle régnant dans le petit intestin, libérant ainsi le principe actif (PA). Cependant, la variabilité interindividuelle des conditions de pH gastrique et de la durée de la vidange gastrique ne permettent pas d'assurer de façon certaine la libération du PA après une durée déterminée.

Les systèmes à libération retardée purement "temps dépendant" c'est à dire pour lesquels la libération du PA se déclenche au bout d'une durée déterminée de séjour dans le tractus gastro intestinal ne sont pas non plus satisfaisants. En effet, du fait de la variabilité intra et inter individuelle du temps de résidence gastrique, la libération du périndopril peut se produire après que celui ci soit passé devant sa fenêtre d'absorption, qui est localisée pour dans le cas du périndopril, dans la partie haute du tractus gastrointestinal. La bioabsorption peut ainsi être très faible, voire nulle.

Dans ce contexte, il serait particulièrement avantageux de disposer d'une forme galénique à libération retardée et contrôlée du périndopril permettant d'assurer de façon certaine la libération grâce à un double mécanisme de déclenchement de la libération du périndopril : libération "temps dépendant" déclenchée au bout d'une durée contrôlée dans l'estomac et libération "pH dépendant" déclenchée par une remontée du pH lorsque la forme galénique pénètre dans l'intestin. Ces deux facteurs déclencheurs de la libération du périndopril mis en série confèreraient au système galénique une grande sécurité d'emploi. La libération du périndopril serait ainsi garantie après un temps de latence préréglé, même si la variation de pH n'est pas intervenue comme déclencheur.

Il serait aussi avantageux que la forme à libération retardée et contrôlée soit constituée d'une pluralité de microcapsules de diamètre inférieur à 1200 microns. En effet, pour une telle forme, la dose de PA à administrer se répartit entre un grand nombre de microcapsules et présente de ce fait les avantages intrinsèques suivants :

- Le temps de séjour des microcapsules dans les parties hautes du tractus peut être prolongé, ce qui assure un accroissement de la durée de passage du périndopril devant les fenêtres d'absorption et maximise ainsi la biodisponibilité du périndopril.

- La mise en oeuvre d'un mélange de microcapsules de profils de libération retardée et contrôlée différents, permet de réaliser des profils de libération présentant plusieurs vagues de libération ou assurant par un réglage adéquat des différentes fractions, un niveau de concentration plasmatique du PA constant.

5 ◦ La variabilité de la vidange gastrique est moindre, car elle s'effectue ici sur un grand nombre de particules et est statistiquement plus reproductible.

- On évite la mise en contact des tissus avec une dose élevée en périndopril "dose dumping". Chaque microcapsule ne contient en effet qu'une dose très réduite en périndopril. On s'affranchit ainsi du risque de détérioration des tissus par
10 surconcentration locale de périndopril.

- Il est possible de combiner plusieurs formes galéniques ayant des cinétiques de libération différentes (libération immédiate et/ou retardée et/ou prolongée) comportant plusieurs principes actifs co administrés avec le périndopril, dans ces systèmes "multimicrocapsulaires".

- 15 ◦ Il est possible de présenter ces microcapsules sous forme de sachet, gélule ou comprimé.

Enfin, il serait également souhaitable que la couche de revêtement autour des microcapsules soit de faible épaisseur. En effet, une couche de revêtement de forte épaisseur aurait plusieurs conséquences négatives :

- 20 (a) la fraction massique en excipient dans la forme galénique serait trop élevée, d'où une masse de médicament trop importante pour être avalée aisément et donc, in fine, des problèmes d'observance qui mettent en péril le succès du traitement ;
- (b) le temps de fabrication des microcapsules serait très long, typiquement de plusieurs heures.

Ce problème se pose avec d'autant plus d'acuité pour le périndopril, du fait de sa solubilité très élevée en milieu aqueux.

En définitive, il serait donc particulièrement intéressant de disposer d'une forme galénique à libération retardée et contrôlée de périndopril, ayant simultanément les propriétés
5 suivantes :

- la libération du périndopril peut se déclencher de deux façons : par libération "temps dépendant" lorsque la durée de séjour des particules dans l'estomac excède le temps de latence souhaité avant la libération du périndopril ; ou par libération « pH dépendant » lorsque le système pénètre dans l'intestin. Ces deux facteurs déclencheurs de la
10 libération de périndopril mis en série garantissent la libération du périndopril après un temps de latence préétabli, même si la variation de pH n'est pas intervenue comme déclencheur ;
- elle est constituée d'une pluralité de microcapsules de périndopril enrobées, de petite taille ;
- 15 ◦ la fraction massique en excipients d'enrobage est limitée.

La libération retardée ou contrôlée de principes actifs a fait l'objet de nombreux travaux.

La demande FR-A-00 14876 décrit un médicament de traitement des diabètes de type II, comprenant plusieurs milliers de microcapsules d'anti-hyperglycémiques (metformine) constituées chacune par un cœur comportant au moins un anti-hyperglycémique et par une
20 pellicule d'enrobage (e.g acide stéarique et éthylcellulose) appliquée sur le cœur et permettant la libération prolongée in vivo de l'anti-hyperglycémique. Ces microcapsules ont une granulométrie comprise entre 50 et 1000 μm .

Cette demande FR-A-00 14876 n'indique pas comment obtenir la libération retardée et contrôlée de PA, avec un déclenchement "temps dépendant" et "pH dépendant" du PA.

25 La demande de brevet européen EP-A-0 609 961 divulgue des granulés oraux de morphine, permettant la libération contrôlée du PA s'accéléralant par la remontée du pH.

Ces granulés comportent :

- un cœur en sucre ($\phi = 100$ à $1700 \mu\text{m}$),

- o enrobé d'une couche d'actif avec un liant (PVP ou HydroxyPropyl-MéthylCellulose : HPMC),
- o et une enveloppe extérieure à base :
 - 5 ♦ d'un polymère insoluble indépendamment du pH (éthylcellulose ou copolymère d'ester méthacrylique et de méthacrylate d'ammonium: EUDRAGIT® RS ou RL),
 - ♦ d'un polymère entérique insoluble à pH acide (copolymère d'acide méthacrylique et d'ester méthylique d'acide méthacrylique: EUDRAGIT® L),
 - ♦ d'un composant partiellement soluble à pH acide (polyéthylène glycol, PVP, HPMC, Alcool PolyVinyle : APV),
 - 10 ♦ éventuellement un plastifiant (diéthylphthalate),
 - ♦ et éventuellement une charge (talc).

Les fractions massiques en PA sont par exemple: 41%, 38,0%, 29,0% ; et les fractions massiques en enveloppe extérieure e.g. : 14,1%, 21,5%, et 12,3% (poids sec).

La libération du PA est présente à tout pH et s'amplifie lorsque le pH passe de pH 1.2 à pH 7.5. Il s'agit donc d'une forme à libération prolongée et non retardée.

Le brevet US-A-6,033,687 décrit une formulation à base de diltiazem constituée par un mélange de deux types de granulés ($\phi=1,4$ mm) à base de diltiazem : des granulés à temps de latence court et des granulés à temps de latence long. Les profils de libération sont mesurés à pH 1. Ces granulés comprennent :

- 20 ▶ un cœur neutre en sucre ($\phi=0,5-1,5$ mm),
- ▶ une couche de diltiazem associé à un liant (hydroxypropylcellulose, carboxyméthylcellulose, éthylcellulose, polyvinylpyrrolidone, alginate, EUDRAGIT®),
- ▶ une couche externe unique à base de lubrifiant (talc), de 2 copolymères d'ester méthacrylique et de méthacrylate d'ammonium (EUDRAGIT® RS et
- 25 EUDRAGIT® RL ; d'un tensioactif (laurylsulfate de sodium) et d'un plastifiant (triéthylcitrate).

Dans les granulés à temps de latence court, la fraction massique de l'enrobage représente 12,3 % contre 30,3 % dans les granulés à temps de latence long. Cette technique ne permet cependant pas d'obtenir des temps de latence longs pour des taux de pelliculage inférieurs

à 30 %. Par ailleurs, compte tenu de la variabilité intra et inter individuelle du temps de résidence gastrique, ce système à libération retardée "temps dépendant" peut libérer le PA après que celui ci soit passé devant sa fenêtre d'absorption. Il en résulte une perte importante de biodisponibilité.

5 Le brevet EP-B-0 263 083 décrit une composition de revêtement de microcapsules permettant d'obtenir un profil de libération de PA d'ordre zéro et reproductible. Cette composition de revêtement est composée d'un mélange :

- d'un durcisseur polymère assurant la tenue mécanique de cette membrane et qui pouvant être e.g. : éthylcellulose ou copolymère(s) de l'acide méthacrylique (Eudragit E, L S ou RS),
- 10 ○ d'un composé lipophile, e.g. : acide stéarique ou paraffine,
- et de talc.

Cette composition de revêtement est présente dans les microcapsules à raison de 15 à 35 % en poids sur sec, par exemple. Les ratios durcisseur polymère/ composé lipophile sont par exemple de 44 et 42 % respectivement dans les exemples 4 et 5.

Les profils obtenus sont des profils sans temps de latence de durée variable. Il n'est ni enseigné, ni mentionné comment obtenir un profil à libération retardée et contrôlée déclenchée au terme du temps de latence et/ou par une variation du pH.

20 La demande W0 01/58424 A1 divulgue des microcapsules "flottantes" enrobées d'un revêtement entérique par exemple à base d'Eudragit® L, de stéarate de magnésium, de talc et d'un plastifiant tel que le dibutylsébaçate. Ce revêtement peut être enveloppé dans une pellicule "bioadhésive" à base de chitosan e.g. Comme tout revêtement entérique, le revêtement entérique selon ce W0 01/58424, vise une libération "pH dépendant" et non pas la conjonction d'une libération « temps dépendant » et d'une libération "pH dépendant".

25 Par ailleurs, les figures 1 à 3 de cette demande montrent que le simple objectif de libération "pH dépendant" est très imparfaitement atteint puisque jusqu'à 20 % du PA sont libérés en deux heures seulement à pH acide constant. Les particules décrites dans cette demande flottant dans l'estomac, leur temps de séjour gastrique est décrit comme accru, si bien que

l'on peut même craindre l'absence de toute libération "pH déclenchée". Finalement, la libération s'effectue de manière incontrôlée par les fuites parasites de PA dans l'estomac.

Dans toutes ces propositions techniques antérieures, la libération du PA s'opère soit sous l'effet de la durée de séjour dans le tractus gastro-intestinal, soit sous l'effet d'une remontée

5 du pH qui intervient lors du passage de l'estomac dans l'intestin grêle. Dans le premier cas, il n'est pas possible d'avoir un temps de latence sans libération de PA (pas de forme retard), et il est à craindre qu'une partie du PA soit libéré in vivo au delà de sa fenêtre d'absorption (parties hautes du tractus gastro-intestinal), donc non absorbé dans le cas d'une vidange gastrique trop rapide. Dans le deuxième cas, si la forme galénique stagne dans l'estomac,
10 elle n'est pas soumise à un changement de pH. D'où il s'ensuit que la libération du PA n'intervient pas ou peu. Il va de soi qu'une telle situation est tout à fait fâcheuse, puisque cela équivaut à une absorption du PA trop faible, voire nulle, donc à une inefficacité thérapeutique qui peut s'avérer grave.

15 Ainsi l'art antérieur ne comprend pas de système galénique permettant de retarder et de garantir de façon certaine la libération d'un principe actif par un double mécanisme de libération "temps dépendant" et de libération "pH dépendant".

D'autre part, il n'existe à ce jour aucune forme à libération retardée et contrôlée d'antihypertenseur de type inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

20 Dans un tel état de la technique, l'un des objectifs essentiels de la présente invention est de fournir un nouveau système galénique multimicroparticulaire pour l'administration orale de périndopril, ce système étant du type à libération retardée et contrôlée assurant la libération du périndopril de façon certaine grâce à un double mécanisme de libération "temps dépendant" et "pH dépendant". Ces deux facteurs déclencheurs de la libération de
25 périndopril mis en série garantissent la libération du périndopril après un temps de latence pré-réglé, même si la variation de pH n'est pas intervenue comme déclencheur.

Un objectif essentiel de la présente invention est de proposer une forme galénique formée d'une pluralité de microcapsules permettant de libérer le périndopril à pH 1.4 selon un profil de libération retardée présentant un temps de latence de durée ajustable entre 1 et

8 heures, et de préférence 1 à 5 heures, suivi d'une phase de libération dont le temps de demi libération $t_{1/2}$ est compris entre 0,5 et 25 heures.

Un objectif essentiel de la présente invention est de proposer une forme galénique formée d'une pluralité de microcapsules permettant de libérer le périndopril selon un profil contrôlé lorsque le pH est passé de 1,4 à 6,8.

Un autre objectif de la présente invention est de proposer une forme galénique constituée d'un grand nombre, par exemple de l'ordre de plusieurs milliers, de microcapsules, cette multiplicité assurant statistiquement une bonne reproductibilité de la cinétique de transit du périndopril dans tout le tractus gastro-intestinal, de sorte qu'il en résulte un meilleur contrôle de la biodisponibilité et donc une meilleure efficacité.

Un objectif essentiel de la présente invention est de proposer une forme galénique de périndopril formée d'une pluralité de microcapsules enrobées évitant l'emploi de fortes quantités d'enrobage.

Un objectif essentiel de la présente invention est de proposer une forme pharmaceutique formée d'une pluralité de microcapsules enrobées permettant de présenter le périndopril sous une forme facile à avaler : sachet, comprimé délitable, gélule, etc...

Un objectif essentiel de la présente invention est de proposer une forme pharmaceutique formée d'une pluralité de microcapsules enrobées permettant de mélanger le périndopril avec plusieurs autres principes actifs.

Un autre objectif de la présente invention est de proposer une forme pharmaceutique formée d'une pluralité de microcapsules enrobées contenant chacune un cœur neutre.

S'étant fixés les objectifs ci-dessus, parmi d'autres, les inventeurs ont eu le mérite de mettre au point, pour assurer une libération certaine et une bonne bioabsorption du périndopril, un système galénique de préférence multimicrocapsulaire ayant pour caractéristique essentielle un double déclenchement de la libération du périndopril. Cela représente un

progrès majeur par rapport aux systèmes à libération contrôlée de PA connus jusqu'alors, dans lesquels la libération du PA est déclenchée par un seul facteur : le temps de séjour dans le tractus gastro-intestinal pour certains systèmes, une variation de pH pour d'autres systèmes.

5 Plus particulièrement, la présente invention concerne des microcapsules "réservoir" pour la libération retardée et contrôlée de périndopril ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables destinées à l'administration orale caractérisées en ce que ces microcapsules sont :

10 ♦ constituées par des microparticules de périndopril ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables recouvertes chacune d'au moins une pellicule d'enrobage, cette pellicule d'enrobage étant constituée d'un matériau composite comprenant :

- au moins un polymère hydrophile A porteur de groupements ionisés à pH neutre,
 - au moins un composé hydrophobe B, et représentant une fraction massique (%)
- 15 poids par rapport à la masse totale des microcapsules) inférieure ou égale à 40,

♦ et de diamètre inférieur à 1200 microns.

Le polymère hydrophile A porteur de groupements ionisés à pH neutre sera avantageusement choisi parmi les dérivés de la cellulose : cellulose acétate phthalate, hydroxypropyl méthylcellulose phthalate, hydroxypropyl cellulose acétate succinate ; les

20 copolymères d'acide méthacrylique et d'ester d'acide méthacrylique, les copolymères d'acide méthacrylique et d'ester d'acide acrylique (Eudragit® S ou L) et leurs mélanges.

De manière préférentielle, le polymère hydrophile A est un copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle (Eudragit® L100 / Eudragit® S100) ainsi que le copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (Eudragit® L100-55).

25 Le composé hydrophobe B sera avantageusement un composé choisi parmi les cires végétales (Dynasan®P60, Dynasan®P116), les huiles végétales hydrogénées, les triglycérides hydrogénés et leurs mélanges.

De manière préférentielle, le composé hydrophobe B est une huile végétale hydrogénée.

Plus particulièrement, la pellicule d'enrobage de ces microcapsules de périndopril est constituée du mélange de polymère hydrophile A et du composé hydrophobe B dans lequel le ratio pondéral B/A est compris entre 0,2 et 4, de préférence entre 0,5 et 2.

5 Ce ratio sera ajusté en fonction de la nature des constituants de telle sorte que :

- à pH constant 1.4, le profil de dissolution comporte une phase de latence de durée supérieure ou égale à une demi heure –de préférence comprise entre 1 et 8 heures, et plus préférentiellement encore de 1 à 5 heures,
 - le passage, à tout instant pendant la phase de latence, de pH 1.4 à pH 6.8, conduit à une
- 10 phase de libération du périndopril.

L'un des avantages déterminants du système galénique multimicrocapsulaire, à libération retardée et contrôlée de périndopril, selon l'invention, est de faire intervenir in vivo deux facteurs déclencheurs de la libération du périndopril dans le tractus gastro-intestinal (TGI), à savoir :

- 15
- la durée de séjour dans l'estomac : libération "temps déclenchée",
 - la variation de pH : libération "pH déclenchée".

Ces deux facteurs déclencheurs de la libération de périndopril sont en série, de sorte qu'ils confèrent au système galénique une grande sécurité d'emploi. La libération du périndopril est ainsi garantie après un temps de latence pré-réglé, même si la variation de pH n'est pas

20

intervenu comme déclencheur. Les problèmes de variabilité interindividuelle sont ainsi surmontés. L'efficacité du médicament comprenant un tel système galénique est assurée, en respectant une chronobiologie prédéterminée et adaptée à la performance thérapeutique visée.

En outre, pour le périndopril dont la fenêtre d'absorption est limitée, il est particulièrement avantageux que la forme à libération retardée puis contrôlée soit une pluralité de microcapsules "réservoir" et présente de ce fait les avantages intrinsèques suivants :

- 5 ◦ Le temps de séjour des microcapsules dans les parties hautes du tractus peut être prolongé, ce qui assure un accroissement de la durée de passage du périndopril devant sa fenêtre d'absorption et maximise ainsi sa biodisponibilité,
- 10 ◦ La mise en oeuvre d'un mélange de microcapsules de profils de libération retardée et contrôlée différents, permet de réaliser des profils de libération présentant plusieurs vagues de libération ou assurant par un réglage adéquat des différentes fractions, un niveau de concentration plasmatique du périndopril constant,
- Moindre sensibilité du système à la variabilité de la vidange gastrique, car la vidange qui s'effectue ici sur un grand nombre de particules est statistiquement plus reproductible,
- 15 ◦ Possibilité de présenter ces microcapsules sous forme par exemple de sachet, de gélule ou de comprimé.

20 Le système galénique multimicrocapsulaire selon l'invention permet d'assurer de manière sûre une libération retardée et contrôlée du périndopril dans le TGI, grâce à deux déclencheurs et de se soustraire ainsi à la variabilité inter et intra individuelle des conditions de pH in vivo, lors de la vidange gastrique, tout en étant viable économiquement et facile à ingérer (observance optimisée).

Selon une caractéristique particulièrement avantageuse du mode de réalisation préféré :

- à pH constant 1,4, la phase de libération contrôlée suivant la phase de latence est telle que le temps de libération de 50 % poids de périndopril ($t_{1/2}$) se définit comme suit (en heures) : $0,25 \leq t_{1/2} \leq 35$ de préférence $0,5 \leq t_{1/2} \leq 20$.

En pratique, la phase de libération du profil de libération in vitro du périndopril à pH 1,4 constant, possède un temps de demi-libération qui est ajustable.

Selon une autre caractéristique intéressante du mode de réalisation préféré :

- la phase de libération suivant le passage de pH 1,4 à pH 6,8 est telle que le temps de libération de 50 % poids de périndopril ($t_{1/2}$) se définit comme suit (en heures) : $0,25 \leq t_{1/2} \leq 20$ de préférence $0,5 \leq t_{1/2} \leq 15$.

De préférence, les microcapsules selon l'invention comprennent une seule pellicule d'enrobage composite AB. Cela simplifie leur préparation et limite le taux d'enrobage.

Dans les microcapsules selon l'invention, le périndopril sera préférentiellement sous forme de sel de *tert*-butylamine ou de sel d'arginine.

De préférence, le périndopril est déposé sur un cœur neutre de diamètre compris entre 50 et 600 microns.

Sans que cela ne soit limitatif, il est apparu souhaitable que le cœur neutre soit en sucrose, dextrose, lactose ou cellulose.

Avantageusement, le périndopril est déposé par les techniques connues de l'homme de l'art, par exemple la technique de spray coating en lit d'air fluidisé, sur des cœurs neutres en dextrose ou sucrose de diamètre compris entre 200 et 600 microns.

Sur le plan quantitatif, la monocouche d'enrobant représente au plus 40 %, de préférence au plus 30 % en poids des microcapsules. Un tel taux limité de pelliculage permet de réaliser des unités galéniques contenant chacune une haute dose de principe actif soluble, sans dépasser une taille rédhibitoire au regard de la déglutition. L'observance et donc le succès du traitement ne peuvent que s'en trouver améliorés.

Les microcapsules décrites ci-dessus peuvent être utilisées pour la fabrication de nouvelles compositions pharmaceutiques à base de Périndopril, ayant des performances

thérapeutiques optimisées et se présentant de préférence sous forme de comprimés avantageusement délitables et plus préférablement encore orodispersibles, de poudres ou de gélules, et préférentiellement de gélules.

Ces microcapsules sont d'autant plus intéressantes qu'elles sont en outre parfaitement tolérées par l'organisme, notamment au niveau gastrique et par ailleurs peuvent être obtenues de façon aisée et économique.

La présente invention concerne, en outre, ces nouvelles compositions pharmaceutiques en tant que telles, originales dans leur structure, leur présentation et leur composition. Ces compositions pharmaceutiques seront préférentiellement administrées par voie orale, le soir avant le coucher.

Il est à noter qu'il peut être intéressant de mélanger dans une même gélule, un même comprimé ou une même poudre, au moins deux types de microcapsules à cinétiques de libération différentes mais comprises dans le cadre caractéristique de l'invention.

On peut également mélanger les microcapsules selon l'invention avec une certaine quantité de Périndopril immédiatement disponible dans l'organisme.

Il est également envisageable d'associer des microcapsules contenant du Périndopril et des microcapsules contenant des principes actifs différents du Périndopril.

Ces compositions pharmaceutiques obtenues à partir des microcapsules selon l'invention sont utiles pour le traitement de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance cardiaque.

Une étude clinique réalisée chez des patients avec des gélules contenant les microcapsules selon l'invention administrés vers 22 heures a montré que les concentrations plasmatiques en principe actif étaient telles qu'elles permettaient d'atténuer considérablement la remontée tensionnelle observée le matin et d'améliorer le contrôle tensionnel pendant cette période.

D'autre part, il a été montré lors de cette étude clinique qu'avec les microcapsules selon l'invention, la couverture tensionnelle était parfaite sur tout le nycthémère, que le nombre

de patients ayant une pression artérielle normalisée était supérieur à celui obtenu avec le comprimé à libération immédiate, et qu'enfin, il y avait une nette amélioration de la variabilité interindividuelle.

Enfin, il a été observé lors de cette étude clinique que contrairement au comprimé à libération immédiate actuellement commercialisé qui doit être pris avant les repas, la prise d'aliments modifiant la biodisponibilité du principe actif, les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent être administrées avant ou après les repas, sans modification de biodisponibilité.

Les exemples de formules de microcapsules de périndopril ci-dessous illustrent l'invention mais ne la limitent en aucune façon.

1- Préparation des microcapsules de périndopril

Stade A : Préparation de microparticules de périndopril

157 g de sel de *tert*-butylamine de périndopril et 17 g d'hydroxypropylcellulose sont dispersés ou dissous dans 1300 g d'acetone. La suspension est pulvérisée sur 1500 g de microsphères de sucre de diamètre moyen compris entre 355 et 500 μ m dans un spray coater glatt gpcg3. Les conditions de pelliculage sont : température produit : 37-39°C, débit de pulvérisation : 42 g/mn, pression d'atomisation : 1.8 bar.

Stade B : Préparation des microcapsules de périndopril

Le polymère hydrophile A et le composé hydrophobe B sont dissous dans de l'isopropanol chauffé à une température comprise entre 65 et 75°C. La solution est pulvérisée sur des microparticules de périndopril préparées au stade A dans un spray coater Glatt GPCG3. Les conditions de pelliculage sont : température produit : 36-41°C, débit de pulvérisation : 8-12 g/mn, pression d'atomisation : 1.5 bar.

2- Exemples de formulations

Les exemples de formulations sont donnés dans le tableau ci-dessous :

	<i>Constituants des microcapsules</i>		
	<i>Microparticules de périndopril (g)</i>	<i>Polymère A Nature / Quantité (g)</i>	<i>Composé B Nature / Quantité (g)</i>
Formule 1	700	Eudragit® L100 37	Huile de palme hydrogénée 56
Formule 2	700	Eudragit® L100 140	Huile de palme hydrogénée 93
Formule 3	700	Eudragit® L100 93	Huile de palme hydrogénée 140
Formule 4	700	Eudragit® L100 105	Huile de palme hydrogénée 70
Formule 5	700	Eudragit® L100-55 105	Huile de graines de coton hydrogénée 70

Remarques : les quantités d'isopropanol utilisées pour la préparation des formules 1 à 5 sont respectivement égales à 840 g, 2100 g, 2100 g, 1576 g et 1575 g.

Les microcapsules des formules 1 à 5 ont été testées dans un dissolutest conforme à la pharmacopée maintenu à 37°C et agité à 100 tours/mn à pH constant ou à pH évolutif.

Les résultats de ces tests sont présentés dans les figures 1 à 5 en annexe.

Figure 1 : Formules 1 et 2

Ces microcapsules ont été testées dans un milieu HCl à pH 1,4. Les profils de libération obtenus avec ces deux formules sont caractéristiques d'une libération retardée et prolongée. Pour ces deux formules, la phase de libération est déclenchée sans changement de pH après des temps de latence respectivement de 1 et 3 heures. On remarquera que malgré des temps de latence différents, les choix appropriés des rapports Eudragit® L100/Huile de palme ont permis d'obtenir des cinétiques de libération voisines durant la phase de libération.

Figure 2 : Formule 2

Ces microcapsules ont été testées dans un milieu HCl à pH 1,4 pendant 3 heures puis à pH 6,8 ultérieurement.

Les profils de libération sont caractéristiques d'une libération retardée et prolongée. La phase de libération est déclenchée lors du changement de pH à $t = 3$ heures. L'examen comparatif des profils de libération à pH 1,4 et à pH évolutif démontre donc que la libération peut être déclenchée par un changement de pH ou sans changement de pH.

Figure 3 : Formule 3

Ces microcapsules ont été testées dans un milieu HCl pH 1,4. Le profil de libération est caractéristique d'une libération retardée et prolongée. La phase de libération est déclenchée sans changement de pH après un temps de latence de 6 heures.

Figure 4 : Formule 4

Ces microcapsules ont été testées soit à pH constant (1,4) soit à pH évolutif (1,4 pendant 3 heures puis 6,8). Les profils de libération sont caractéristiques d'une libération retardée et prolongée. On constate qu'à pH évolutif, la phase de libération est doublement déclenchée à $t = 1$ heure sans changement de pH, puis l'élévation du pH à $t = 3$ heures déclenchent après changement de pH le deuxième mécanisme de libération.

Figure 5 : Formule 5

Ces microcapsules ont été testées à pH 1,4. Le profil de libération est caractéristique d'une libération retardée et prolongée. La phase de libération est déclenchée sans changement de pH après un temps de latence de 2,5 heures.

REVENDICATIONS

1- Microcapsules "réservoir" pour la libération retardée et contrôlée de périndopril ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables destinées à l'administration orale caractérisées en ce que ces microcapsules sont :

- 5 ♦ constituées par des microparticules de périndopril ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables recouvertes chacune d'au moins une pellicule d'enrobage, cette pellicule d'enrobage étant constituée d'un matériau composite comprenant :
- 10 • au moins un polymère hydrophile A porteur de groupements ionisés à pH neutre,
- au moins un composé hydrophobe B, et représentant une fraction massique (% poids par rapport à la masse totale des microcapsules) inférieure ou égale à 40,
- ♦ et de diamètre inférieur à 1200 microns.

15 2- Microcapsules de périndopril ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables selon la revendication 1 caractérisées en ce que le polymère hydrophile A est choisi parmi les dérivés de la cellulose, les copolymères d'acide méthacrylique et d'ester d'acide méthacrylique, les copolymères d'acide méthacrylique et d'ester d'acide acrylique et leurs mélanges.

20 3- Microcapsules selon la revendication 2 caractérisées en ce que le polymère hydrophile A est un copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle ou le copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle.

4- Microcapsules selon l'une quelconque des revendications 1, 2 ou 3 caractérisées en ce que le composé hydrophobe B est choisi parmi les cires végétales, les huiles végétales hydrogénées, les triglycérides hydrogénés et leurs mélanges.

25 5- Microcapsules selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 caractérisées en ce que le composé hydrophobe B est une huile végétale hydrogénée.

6- Microcapsules selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 caractérisées en ce que la pellicule d'enrobage est constituée du mélange de polymère hydrophile A et du composé hydrophobe B dans lequel le ratio pondéral B/A est compris entre 0,2 et 4.

5 7- Microcapsules selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 telles que la pellicule d'enrobage permette :

- à pH 1,4 d'obtenir un profil de dissolution comportant une phase de latence de durée supérieure ou égale à une demi heure -de préférence comprise entre 1 et 8 heures, et plus préférentiellement encore de 1 à 5 heures,

10 - d'obtenir une phase de libération du périndopril, à tout instant pendant la phase de latence après passage de pH 1,4 à pH 6,8.

8- Microcapsules selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 caractérisées en ce que le périndopril est sous forme de sel de tert-butylamine.

9- Microcapsules selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 caractérisées en ce que le périndopril est sous forme de sel d'arginine.

15 10- Microcapsules selon la revendication 9 caractérisées en ce que le périndopril ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptable est déposé sur un cœur neutre de diamètre compris entre 50 et 600 microns.

11- Microcapsules selon la revendication 10 caractérisées en ce que le cœur neutre hydrophile est en sucrose, dextrose, lactose ou cellulose.

20 12- Utilisation des microcapsules selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 pour la préparation de compositions pharmaceutiques de préférence sous forme de comprimés, de poudres ou de gélules.

13- Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend des microcapsules selon l'une quelconque des revendications 1 à 11.

14- Composition pharmaceutique selon la revendication 13 caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de comprimés, de poudres ou de gélules, préférentiellement de gélules.

15- Composition pharmaceutique selon les revendications 13 ou 14 utile pour le traitement

5

de l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque.

FIGURE 1 : Profils de libération des microcapsules de périndopril des formules 1 et 2 sans changement de pH

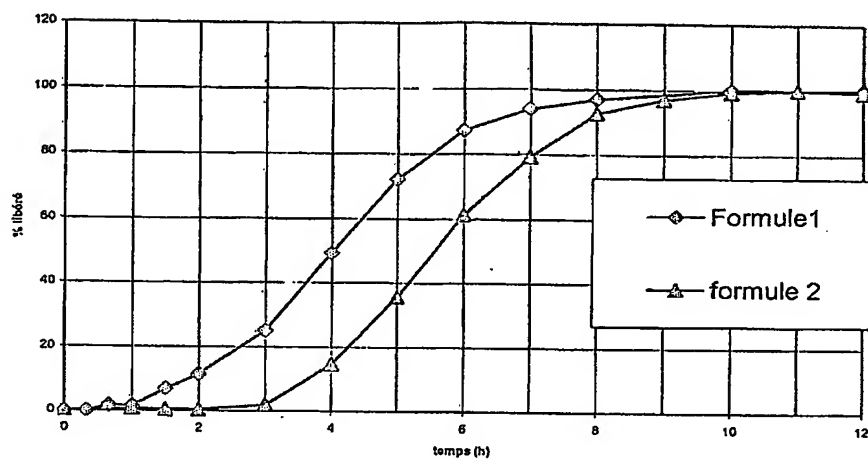


FIGURE 2 : Profils de libération des microcapsules de périndopril de la formule 2 avec ou sans changement de pH

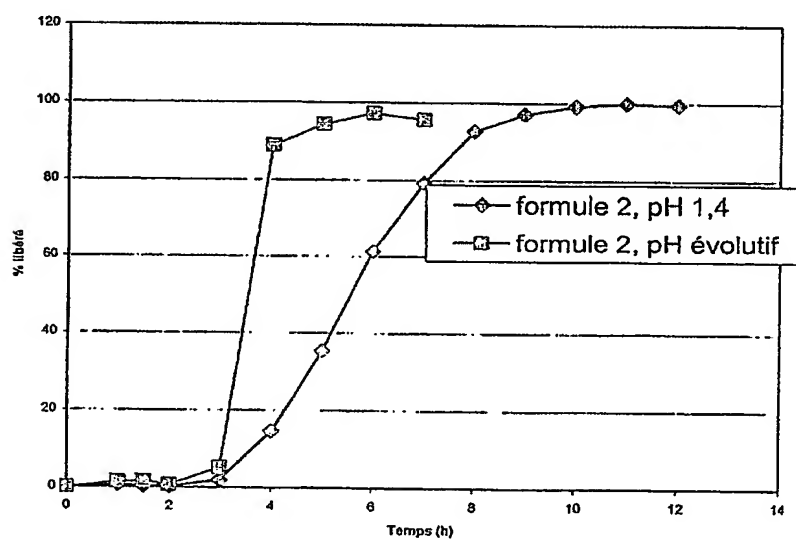


FIGURE 3: Profil de libération des microcapsules de périndopril de la formule 3
sans changement de pH

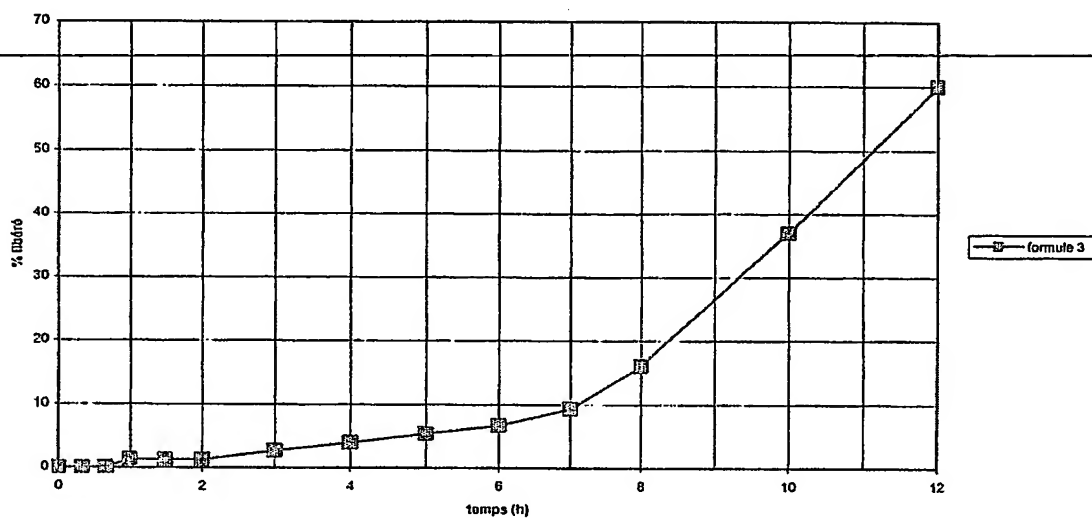


FIGURE 4 : Profils de libération des microcapsules de périndopril de la formule 4
avec ou sans changement de pH

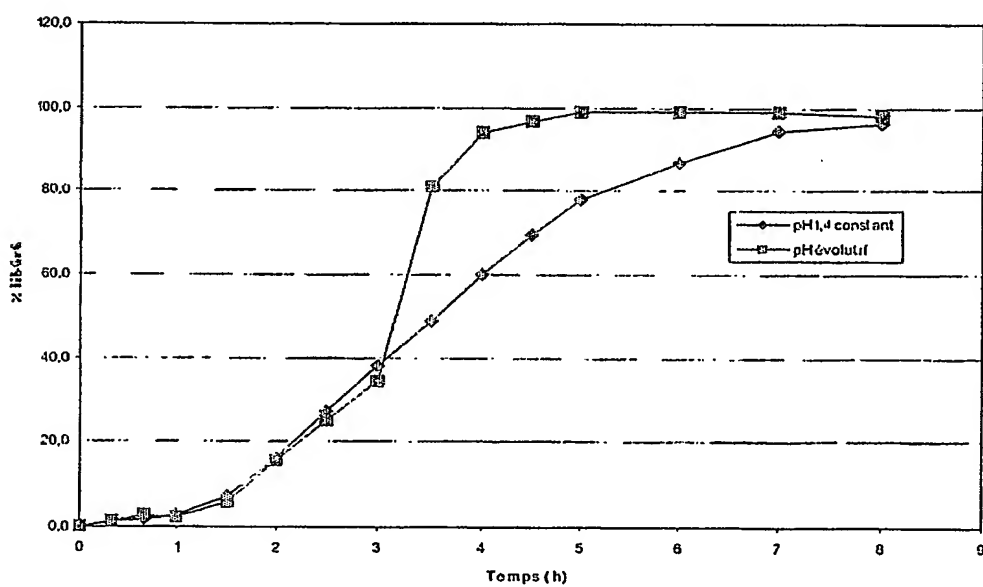
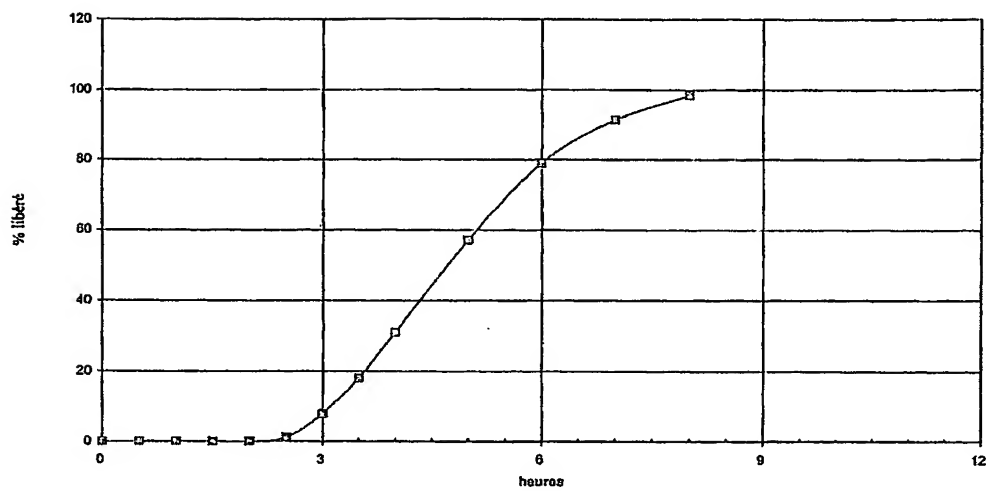


FIGURE 5 : Profil de libération de microcapsules de périndopril de formule 5
sans changement de pH*





BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ
 Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

INPI
 N° 11235*02

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
 75800 Paris Cedex 08
 Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 2..
 (Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 V / 260993

Vos références pour ce dossier (facultatif)		5492	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		020 7778	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) MICROCAPSULES POUR LA LIBERATION RETARDEE ET CONTROLEE DU PERINDOPRIL.			
LE(S) DEMANDEUR(S) : LES LABORATOIRES SERVIER 12, place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		HUET DE BAROCHEZ	
Prénoms		Bruno	
Adresse	Rue	38, rue des Grands Champs	
	Code postal et ville	45140	INGRE (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		WUTHRICH	
Prénoms		Patrick	
Adresse	Rue	15, rue Marcelin Berthelot	
	Code postal et ville	45000	ORLEANS (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		LEGRAND	
Prénoms		Valérie	
Adresse	Rue	Bat. C - 25, rue d'Yerres	
	Code postal et ville	91230	MONTGERON (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Le 24 juin 2002 S. JAGUELLIN GUINAMANT, Ingénieur Brevets			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11235*02

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2. / 2..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		5492	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0207778	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) MICROCAPSULES POUR LA LIBERATION RETARDEE ET CONTROLEE DU PERINDOPRIL.			
LE(S) DEMANDEUR(S) : LES LABORATOIRES SERVIER 12, place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		CASTAN	
Prénoms		Catherine	
Adresse	Rue	Le Verger du Gontey 55, chemin du May	
	Code postal et ville	69530	ORLIENAS (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		MEYRUEIX	
Prénoms		Rémi	
Adresse	Rue	42, rue Hector Berlioz Le Bois St Rambert	
	Code postal et ville	69009	LYON (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Le 24 juin 2002 S. JAGUEN-GUINAMANT, Ingénieur Brevets			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

10/519641

DT15 7 000000 22 DEC 2004

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

I, VIVIEN IRENE COULSON, declare:

1. That I am a citizen of the United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, residing at 96 Langley Road, Watford, Hertfordshire, WD17 4PJ;
2. That I am well acquainted with the French and English languages;
3. That the attached is a true translation into the English language of the certified copy of French Patent Application No. 0207778 filed 24 June 2002;
4. That I believe that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements are made with the knowledge that wilful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such wilful false statements may jeopardise the validity of the patent application in the United States of America or any patent issuing thereon.

Declared this

2nd day of November 2004

V.I. Coulson

V.I. COULSON

INPI

NATIONAL INSTITUTE
FOR INDUSTRIAL
PROPERTY

PATENT OF INVENTION

UTILITY CERTIFICATE - CERTIFICATE OF ADDITION

OFFICIAL COPY

The Director General of the National Institute for Industrial Property certifies that the attached document is the true certified copy of an application for an Industrial Property Right filed at the Institute.

Issued in Paris, 20 SEP. 2004

For the Director General of the
National Institute for Industrial Property
The Head of the Patents Division

(signature)

Martine PLANCHE

NATIONAL
INSTITUTE FOR
INDUSTRIAL
PROPERTY

NATIONAL PUBLIC INSTITUTION

DB267/220104

HEAD OFFICE

26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Telephone: 33 (0)1 53 04 53 04
Facsimile: 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr

CREATED BY LAW NO. 51-444 OF 19th APRIL 1951

**INPI NATIONAL INSTITUTE
FOR INDUSTRIAL PROPERTY**

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Tel.: 01 53 04 53 04

Fax: 01 42 94 86 54

**PATENT OF INVENTION *cerfa*
UTILITY CERTIFICATE No. 11354*01**

Intellectual Property Code - Book VI

REQUEST FOR GRANT 1/2

Reserved for INPI

This form is to be completed legibly in black ink DB 540 W /260899

DEPOSITION OF DOCUMENTS DATE 24 JUNE 2002 PLACE 75 INPI PARIS NATIONAL REGISTRATION NO. ATTRIBUTED BY THE INPI 0207778 FILING DATE ATTRIBUTED BY THE INPI 24 JUNE 2002		1 NAME AND ADDRESS OF THE APPLICANT OR OF THE AUTHORISED AGENT TO WHOM CORRESPONDENCE MUST BE ADDRESSED LES LABORATOIRES SERVIER Direction Brevets 12, place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE	
Your references for this file (optional) 5492			
Confirmation of a deposit by facsimile <input type="checkbox"/> No. attributed by the INPI to the facsimile			
2 NATURE OF THE APPLICATION		Mark one of the following 4 boxes	
Patent Application		<input checked="" type="checkbox"/>	
Application for a Utility Certificate		<input type="checkbox"/>	
Divisional Application <i>Initial patent application or initial utility certificate application</i>		<input type="checkbox"/> No. Date No. Date	
Conversion of a European Patent Application <i>Initial patent application</i>		<input type="checkbox"/> No. Date	
3 TITLE OF THE INVENTION (maximum 200 characters or spaces) MICROCAPSULES FOR THE DELAYED AND CONTROLLED RELEASE OF PERINDOPRIL			
4 DECLARATION OF PRIORITY OR REQUEST FOR THE BENEFIT OF THE FILING DATE OF A PRIOR FRENCH APPLICATION		Country or organisation Date No. Country or organisation Date No. Country or organisation Date No. <input type="checkbox"/> If there are other priorities, mark the box and use the "Continuation" form	
5 APPLICANT		<input type="checkbox"/> If there are other Applicants, mark the box and use the "Continuation" form	
Surname or company name		LES LABORATOIRES SERVIER	
Forenames			
Legal nature			
SIREN No.			
APE-NAF Code			
Address	Street	12, place de La Défense	
	Postal code and town	92415	COURBEVOIE Cedex
Country		FRANCE	
Nationality		FRENCH	
Telephone no. (optional)		01.55.72.60.00	
Fax no. (optional)		01.55.72.72.13	
E-mail address (optional)			

**INPI NATIONAL INSTITUTE
FOR INDUSTRIAL PROPERTY**
**PATENT OF INVENTION
UTILITY CERTIFICATE**

REQUEST FOR GRANT 2/2

Reserved for INPI

DEPOSITION OF DOCUMENTS			
DATE 24 JUNE 2002			
PLACE 75 INPI PARIS			
NATIONAL REGISTRATION NO. ATTRIBUTED BY THE INPI 0207778			
Your references for this file: (optional)			5492
6 AUTHORISED AGENT			
Name		JAGUELIN-GUINAMANT	
Forename		Sylvie	
Practice or company		LES LABORATOIRES SERVIER	
No. of standing power of attorney and/or of contractual bond			
Address	Street	12, place de La Défense	
	Postal code and town	92415	COURBEVOIE CEDEX
Telephone no. (optional)		01.55.72.60.00	
Fax no. (optional)		01.55.72.72.13	
E-mail address (optional)			
7 INVENTOR(S)			
The inventors are the Applicants		<input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> No In this case, supply a separate declaration of inventorship	
8 SEARCH REPORT		For a patent application only (including division and conversion)	
immediate drawing up or deferred drawing up		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Payment of the fees in instalments		Payment in three instalments, for natural persons only <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	
9 REDUCTION IN FEES		For natural persons only <input type="checkbox"/> Requested for the first time for this invention (attach a notice of non-imposition) <input type="checkbox"/> Requested prior to this deposit (attach a copy of the admissibility decision for this invention or indicate its reference)	
If you have used the "Continuation" form, indicate the number of pages attached			
10 SIGNATURE OF THE APPLICANT OR OF THE AUTHORISED AGENT (Name and position of signatory) (signature) S. JAGUELIN-GUINAMANT, Patent Engineer			STAMP OF THE PREFECTURE OR OF THE INPI (signature)

The present invention relates to microcapsules allowing the delayed and controlled release of perindopril, or of a pharmaceutically acceptable salt thereof, for administration by the oral route.

5 More precisely, the invention relates to a delayed and controlled release microparticulate form of perindopril or a pharmaceutically acceptable salt thereof for which the delayed and controlled release phases are controlled in a particular manner by means of a dual mechanism: "time-dependent" release, triggered at the end of a particular residence time in the stomach, and "pH-dependent" release, triggered by a change of pH when the particles enter the small intestine. The microparticles of the present invention are microcapsules
10 having a granulometry of from 100 to 1200 microns that contain perindopril and are individually covered by at least one coating film allowing the delayed and controlled release of perindopril.

Perindopril in *tert*-butylamine salt form is marketed for the treatment of arterial hypertension and congestive heart failure. In particular it has an inhibitory activity in
15 respect of certain enzymes, such as carboxypolypeptidases, encephalinases or kininase II. For example, by acting on the conversion enzyme it inhibits the conversion of the decapeptide angiotensin I to the octapeptide angiotensin II, which is responsible in some cases for arterial hypertension.

The therapeutic use of perindopril and pharmaceutically acceptable salts thereof allows the
20 reduction or even suppression of the activity of the enzymes responsible for hypertensive disease or heart failure. The action on kininase II causes an increase in circulating bradykinin and also a reduction in arterial pressure by that route.

Currently, the *tert*-butylamine salt of perindopril is administered by the oral route in the form of an immediate-release tablet.

25 It is administered in the morning in one daily dose. For better treatment of arterial hypertension it is necessary not only to control the arterial pressure over the whole of the nycthemeron, but also to ensure that the treatment enables the prevention of the pressure

increases observed especially in the morning, when the patients get up, to be prevented. Those pressure increases, called "early morning peaks", are extremely difficult to control and are responsible for numerous cardiovascular accidents in hypertensive patients.

5 The perindopril tablets currently on the market allow pressure protection over the whole of the nycthemeron but do not enable the tablets to be completely protected from the pressure increase observed in hypertensive patients in the early morning. A clinical study of hypertensive patients has demonstrated that, using the current tablet, the plasma concentrations of active ingredient attained between 4 and 8 o'clock in the morning are not sufficient for that increase in pressure observed in the morning to disappear completely.

10 To solve this problem, it was necessary to develop a new galenic form, administrable once per day, guaranteeing the release and absorption of the active ingredient at the desired moment and allowing arterial hypertension to be controlled effectively over the whole of the day and in particular in the morning.

15 Observation shows that the majority of delayed-release forms are not capable with certainty of ensuring the release of active ingredient within a prescribed period.

20 Delayed release forms are, in fact, conventionally obtained by coating the active ingredient with a layer of enteric polymer, for example a copolymer of methacrylic acid and methacrylic acid methyl ester: EUDRAGIT®L. This type of enteric coating is known to have reduced permeability under the acid pH conditions of the stomach and is known to dissolve when the pH increases to a value close to that prevailing in the small intestine, thus releasing the active ingredient (AI). However, the interindividual variation of gastric pH conditions and the duration of gastric emptying do not allow for the release of AI after a defined period of time to be ensured with certainty.

25 The purely "time-dependent" delayed release systems, that is to say where release of the AI is triggered at the end of a defined residence time in the gastrointestinal tract, are not satisfactory either. In fact because of the intra- and inter-individual variation of gastric residence time, the release of perindopril may occur after it has passed its absorption

window, which in the case of perindopril is located in the upper part of the gastrointestinal tract. Bioabsorption may thus be very weak or zero.

It would in that context be especially advantageous for a galenic form for the delayed and controlled release of perindopril to be available allowing release to be ensured with certainty by means of a dual triggering mechanism for the release of perindopril : "time-dependent" release, triggered at the end of a controlled time in the stomach, and "pH-dependent" release, triggered by an increase in pH when the galenic form passes into the intestine. Those two factors for triggering the release of perindopril placed in succession would confer on the galenic system substantial reliability of use. The release of perindopril would thus be guaranteed after a precontrolled latent period even if the change of pH were not to occur as a trigger.

It would also be advantageous for the delayed and controlled release form to be composed of a plurality of microcapsules having a diameter of less than 1200 microns. For such a form, the dose of AI to be administered is actually divided between a large number of microcapsules and as a result has the following intrinsic advantages :

- the residence time of the microcapsules in the upper parts of the tract is capable of being prolonged, which ensures an increase in the time taken for the perindopril to pass through the absorption windows and hence maximises the bioavailability of the perindopril.
- the use of a mixture of microcapsules having different delayed and controlled release profiles makes it possible to achieve release profiles having several waves of release or ensuring, by appropriate control of the various fractions, a constant level of plasma concentration of the AI.
- the variation of gastric emptying is lower because, in this case, emptying occurs over a large number of particles and is statistically more reproducible.
- placing tissue in contact with an elevated dose of perindopril, "dose dumping", is avoided. Each microcapsule actually contains only a very reduced dose of perindopril.

There is accordingly no risk of tissue deterioration caused by local over-concentration of perindopril.

- it is possible to combine a plurality of galenic forms having different release kinetics (immediate release and/or delayed release and/or prolonged release) comprising a plurality of active ingredients co-administered with perindopril in such "multi-microcapsular" systems.
- it is possible for the microcapsules to be presented in the form of a sachet, gelatin capsule or tablet.

Finally, it would likewise be desirable for the coating layer around the microcapsules to be of low thickness. Indeed a coating layer of considerable thickness would have a number of negative consequences :

- (a) the mass fraction of excipient in the galenic form would be too high, resulting in a medicament mass too large to be swallowed easily and consequently, ultimately, in problems of observance, putting the success of the treatment at risk.;
- (b) the time taken to produce the capsules would be very long, typically several hours.

This problem is all the more acute in the case of perindopril in view of its very high degree of solubility in aqueous media.

Accordingly, it would thus be of particular interest for a galenic form for the delayed and controlled release of perindopril to be available that simultaneously has the following properties :

- the release of perindopril is capable of being triggered in two ways : by "time-dependent" release when the residence time of the particles in the stomach exceeds the desired latent period prior to the release of perindopril ; or by "pH-dependent" release when the system passes into the intestine. When those two factors for triggering the release of perindopril are placed in succession, they guarantee release of the perindopril

after a precontrolled latent period even if the change of pH has not occurred as a trigger;

- it is composed of a plurality of coated perindopril microcapsules of small size ;
- the mass fraction of coating excipients is limited.

5 The delayed or controlled release of active ingredients has been the subject of numerous works.

The application FR-A-00 14876 describes a medicament for the treatment of type II diabetes which comprises several thousand microcapsules of anti-hyperglycaemic (metformin), each microcapsule being composed of a core, comprising at least one anti-
10 hyperglycaemic, and of a coating film (e.g. stearic acid and ethyl cellulose), applied to the core and allowing prolonged release of the anti-hyperglycaemic *in vivo*. Those microcapsules have a granulometry of from 50 to 1000 μm .

The application FR-A-00 14876 does not indicate how to achieve the delayed and controlled release of AI with "time-dependent" and "pH-dependent" triggering of the AI.

15 European Patent Application EP-A-0 609 961 discloses oral morphine granules allowing the controlled release of AI which is accelerated by an increase in pH.

The granules comprise :

- o a sugar core ($\varnothing = 100$ to $1700 \mu\text{m}$),
- o coated with an active layer containing a binder (PVP or hydroxypropyl methyl
20 cellulose : HPMC),
- o and an outer casing based on :
 - ♦ a polymer insoluble irrespective of pH (ethyl cellulose or copolymer of methacrylic ester and ammonium methacrylate: EUDRAGIT® RS or RL),
 - ♦ an enteric polymer insoluble at acid pH (copolymer of methacrylic acid and
25 methacrylic acid methyl ester: EUDRAGIT® L),
 - ♦ a component partially soluble at acid pH (polyethylene glycol, PVP, HPMC, polyvinyl alcohol: PVA),
 - ♦ optionally a plasticiser (diethyl phthalate),
 - ♦ and optionally a filler (talc).

The mass fractions of AI are, for example,: 41%, 38.0%, 29.0% ; and the mass fractions of outer casing are, e.g. : 14.1%, 21.5% and 12.3% (dry weight).

The release of AI occurs at all pH values and is increased when the pH changes from pH 1.2 to pH 7.5. It is thus a form of prolonged, and not delayed, release.

5 The patent specification US-A-6,033,687 describes a formulation based on diltiazem composed of a mixture of two types of diltiazem-based granules ($\varnothing=1.4$ mm): short-latent-period granules and long-latent-period granules. The release profiles are measured at pH 1. Those granules comprise :

- 10 ▶ a neutral sugar core ($\varnothing = 0.5-1.5$ mm),
- ▶ a layer of diltiazem in combination with a binder (hydroxypropyl cellulose, carboxymethyl cellulose, ethyl cellulose, polyvinylpyrrolidone, alginate, EUDRAGIT[®]),
- ▶ a single outer layer based on lubricant (talc), 2 copolymers of methacrylic ester and of ammonium methacrylate (EUDRAGIT[®] RS and EUDRAGIT[®] RL); a surfactant (sodium lauryl sulphate) and a plasticiser (triethyl citrate).

15 In the short-latent-period granules, the mass fraction of the coating is 12.3 % as against 30.3 % in the long-latent-period granules. This technique does not, however, allow long latent periods to be obtained for amounts of film-coating below 30 %. Furthermore, given the intra- and inter-individual variation of gastric residence time, this "time-dependent" delayed release system may release the AI after it has passed its absorption window, the
20 result of which is a substantial loss of bioavailability.

Patent Specification EP-B-0 263 083 describes a coating composition for microcapsules which allows an AI release profile which is of zero order and is reproducible to be obtained. The coating composition is composed of a mixture :

- 25 ○ of a polymeric hardener, which ensures the mechanical behaviour of this membrane and which may be, e.g., : ethyl cellulose or copolymer(s) of methacrylic acid (Eudragit E, LS or RS),
- a lipophilic compound, e.g. : stearic acid or paraffin,
- and talc.

This coating composition is present in the microcapsules in an amount of from 15 to 35 % by weight (dry), for example. The polymer hardener/lipophilic compound ratios are, for example, 44 and 42 %, respectively, in Examples 4 and 5.

5 The profiles obtained are profiles without latent periods of variable duration. There is no information or mention of how to obtain a delayed and controlled release profile triggered at the end of the latent period and/or by a change of pH.

10 The application W0 01/58424 A1 discloses "floating" microcapsules coated with an enteric coating, for example based on Eudragit® L, magnesium stearate, talc and a plasticiser such as dibutyl sebacate. This coating may be covered in a "bioadhesive" film based on chitosan for example. Like any enteric coating, the purpose of the enteric coating according to W0 01/58424 is "pH-dependent" release and not a combination of "time-dependent" and "pH-dependent" release. Furthermore, Figures 1 to 3 of that application show that the simple objective of "pH-dependent" release is very imperfectly achieved, since up to 20 % of the AI is released in two hours only at constant acid pH. Since the particles described in 15 this application float in the stomach, their gastric residence time is described as increased, so that any "pH-triggered" release may even be feared to be absent. Finally, the release occurs in an uncontrolled manner as a result of parasitic losses of AI in the stomach.

20 In all of those proposed prior techniques, the release of AI is achieved either under the effect of the residence time in the gastrointestinal tract, or under the effect of an increase in pH which occurs during passage from the stomach into the small intestine. In the first case, it is not possible to have a latent period without AI release (release is not of a delay form) and it is to be feared that some of the AI will be released *in vivo* beyond its absorption window (upper parts of the gastrointestinal tract), and therefore not absorbed, when gastric emptying is too rapid. In the second case, if the galenic form sits in the stomach, it is not 25 subject to a change of pH, and hence there is little or no release of AI. Clearly such a situation is unfavourable, since it amounts to the absorption of AI being too weak or even zero, and consequently to therapeutic ineffectiveness, which may prove serious.

The prior art thus does not include a galenic system that allows delay of the release of, and that guarantees with certainty the release of, an active ingredient by a dual mechanism of "time-dependent" release and "pH-dependent" release.

On the other hand, no form of delayed and controlled release of antihypertensive of the type that inhibits angiotensin-converting enzyme currently exists.

Given such prior art, one of the essential objectives of the present invention is to provide a new multi-microparticulate galenic system for the oral administration of perindopril, that system being of the delayed and controlled release type that ensures the release of perindopril with certainty, owing to its dual mechanism of "time-dependent" and "pH-dependent" release. Those two factors triggering the release of perindopril placed in succession guarantee the release of perindopril after a precontrolled latent period, even if the change of pH has not occurred as a trigger.

An essential objective of the present invention is to propose a galenic form composed of a plurality of microcapsules that allows perindopril to be released at pH 1.4 in accordance with a delayed release profile that has a latent period of which the duration is adjustable between 1 and 8 hours, preferably from 1 to 5 hours, followed by a release phase of which the half-release time $t_{1/2}$ is between 0.5 and 25 hours.

An essential objective of the present invention is to propose a galenic form composed of a plurality of microcapsules that allows perindopril to be released in accordance with a controlled profile when the pH has changed from 1.4 to 6.8.

Another objective of the present invention is to propose a galenic form composed of a large number of microcapsules, for example of the order of several thousand microcapsules, that multiplicity statistically ensuring good reproducibility of the transit kinetics of perindopril over the whole of the gastro-intestinal tract, so that the result is better control of the bioavailability and thus better effectiveness.

An essential objective of the present invention is to propose a galenic form of perindopril composed of a plurality of coated microcapsules that avoids the use of large quantities of coating.

5 An essential objective of the present invention is to propose a pharmaceutical form composed of a plurality of coated microcapsules allowing perindopril to be presented in a form that is simple to swallow : a sachet, disintegrable tablet, gelatin capsule etc..

An essential objective of the present invention is to propose a pharmaceutical form composed of a plurality of coated microcapsules allowing perindopril to be mixed with a plurality of other active ingredients.

10 Another objective of the present invention is to propose a pharmaceutical form composed of a plurality of coated microcapsules each containing a neutral core.

The above objectives, among others, being fixed, credit is due to the inventors for making practicable, for the purpose of ensuring certain release and good bioabsorption of perindopril, a preferably multi-microcapsular galenic system having as an essential
15 characteristic dual triggering of the release of perindopril. This represents a major advance compared with the controlled AI release systems known hitherto in which the release of AI is triggered by a single factor : the residence time in the gastrointestinal tract for some systems, a change of pH for other systems.

20 More especially, the present invention relates to "reservoir" microcapsules for the delayed and controlled release of perindopril or a pharmaceutically acceptable salt thereof for oral administration, characterised in that those microcapsules are :

- ◆ composed of microparticles of perindopril or a pharmaceutically acceptable salt thereof each covered by at least one coating film, that coating film being formed from a
25 composite material comprising :
 - at least one hydrophilic polymer A carrying groups ionised at neutral pH,
 - at least one hydrophobic compound B, and representing a mass fraction (% weight in relation to the total mass of the microcapsules) less than or equal to 40,

- ♦ and have a diameter of less than 1200 microns.

The hydrophilic polymer A carrying groups ionised at neutral pH will advantageously be selected from cellulose compounds: cellulose acetate phthalate, hydroxypropyl methyl-cellulose phthalate, hydroxypropyl cellulose acetate succinate ; copolymers of methacrylic acid and of a methacrylic acid ester, copolymers of methacrylic acid and of an acrylic acid ester (Eudragit[®] S or L) and mixtures thereof.

Preferably, the hydrophilic polymer A is a copolymer of methacrylic acid and methyl methacrylate (Eudragit[®] L100 / Eudragit[®] S100) or a copolymer of methacrylic acid and ethyl acrylate (Eudragit[®] L100-55).

- 10 The hydrophobic compound B will advantageously be a compound selected from vegetable waxes (Dynasan[®]P60, Dynasan[®]P116), hydrogenated vegetable oils, hydrogenated triglycerides and mixtures thereof.

Preferably, the hydrophobic compound B is a hydrogenated vegetable oil.

- 15 More especially, the coating film for the perindopril microcapsules is formed by a mixture of hydrophilic polymer A and hydrophobic compound B in which the weight ratio B/A is between 0.2 and 4, preferably between 0.5 and 2.

The ratio will be adjusted as a function of the nature of the constituents such that :

- at a constant pH of 1.4, the dissolution profile comprises a latent phase of a duration greater than or equal to half an hour - preferably between 1 and 8 hours and more especially from 1 to 5 hours,
- the transition, at any instant during the latent phase, from pH 1.4 to pH 6.8, results in a perindopril release phase.

One of the defining advantages of the multi-microcapsular galenic system for the delayed and controlled release of perindopril according to the invention is to cause to come into

effect *in vivo* two factors that trigger the release of perindopril in the gastrointestinal tract (GIT), those factors being :

- the residence time in the stomach : "time-triggered" release,
- the change of pH : "pH-triggered" release.

5 Those two factors triggering the release of perindopril are in succession, so that they confer on the galenic system substantial reliability of use. The release of perindopril is thus guaranteed after a precontrolled latent period even if the change of pH has not occurred as the trigger. The problems of interindividual variation are thus overcome. The effectiveness of the medicament comprising such a galenic system is ensured, by respecting a
10 chronobiology that is predetermined and adapted to the therapeutic performance sought.

In addition, in the case of perindopril, for which the absorption window is limited, it is especially advantageous that the form with delayed and then controlled release is a plurality of "reservoir" microcapsules and consequently has the following intrinsic advantages :

- 15 • the residence time of the microcapsules in the upper parts of the tract is capable of being prolonged, which ensures an increase in the time taken for perindopril to pass through its absorption window and thus maximises its bioavailability,
- the use of a mixture of microcapsules having different delayed and controlled release profiles makes it possible to achieve release profiles having several waves of release or
20 ensuring, by appropriate control of the different fractions, a constant level of plasma concentration of perindopril,
- less sensitivity of the system to the variation of gastric emptying since the emptying, which occurs here over a large number of particles, is statistically more reproducible,
- the possibility of presenting the microcapsules in the form, for example, of a sachet,
25 gelatin capsule or tablet.

While simultaneously being economically viable and easy to ingest (optimised observance), the multi-microcapsular galenic system according to the invention allows a delayed and controlled release of perindopril in the GIT to be ensured with certainty owing to two triggers, and as a result makes it possible to disregard the inter- and intra-individual variation of *in vivo* pH conditions during gastric emptying.

According to an especially advantageous feature of the preferred embodiment :

- at a constant pH of 1.4, the controlled release phase following the latent phase is such that the release time of 50 % by weight of perindopril ($t_{1/2}$) is defined as follows (in hours) : $0.25 \leq t_{1/2} \leq 35$, preferably $0.5 \leq t_{1/2} \leq 20$.

In practice, the release phase of the *in vitro* release profile of perindopril at a constant pH of 1.4 has a half-release time which is adjustable.

According to another interesting feature of the preferred embodiment ::

- the release phase following the transition from pH 1.4 to pH 6.8 is such that the release time of 50 % by weight of perindopril ($t_{1/2}$) is defined as follows (in hours): $0.25 \leq t_{1/2} \leq 20$, preferably $0.5 \leq t_{1/2} \leq 15$.

Preferably, the microcapsules according to the invention comprise a single AB composite coating film. This simplifies their preparation and limits the amount of coating.

In the microcapsules according to the invention, perindopril will preferably be in the form of the *tert*-butylamine salt or arginine salt.

Preferably, perindopril is deposited on a neutral core having a diameter of from 50 to 600 microns.

Without there being any limitation, it has appeared desirable for the neutral core to be made of sucrose, dextrose, lactose or cellulose.

Advantageously, perindopril is deposited by techniques known to the person skilled in the art, for example the technique of spray coating in a fluidised air bed onto neutral cores of dextrose or sucrose having a diameter of from 200 to 600 microns.

5 With regard to quantities, the coating monolayer represents a maximum of 40 % by weight, preferably a maximum of 30 % by weight, of the microcapsules. Such a limited amount of film-coating allows galenic units to be obtained that each contain a high dose of soluble active ingredient without exceeding a size that would preclude its being swallowed. Observance, and thus success of the treatment, can only be found to be improved as a result.

10 The microcapsules described above may be used for the manufacture of new perindopril-based pharmaceutical compositions having optimised therapeutic performances which are preferably presented in the form of tablets (which are advantageously disintegrable and more especially even orodispersible), in the form of powders or in the form of gelatin capsules, preferably in the form of gelatin capsules.

15 Those microcapsules are all the more interesting because they are, in addition, perfectly tolerated by the organism, especially gastrically, and moreover can be obtained in an easy and economic manner.

20 The present invention relates furthermore to those new pharmaceutical compositions, in so far as they are novel in their structure, their presentation and their composition. The pharmaceutical compositions will preferably be administered by the oral route in the evening before going to bed.

It is to be noted that it may be of interest to mix, in the same gelatin capsule, same tablet or same powder, at least two types of microcapsules that have different release kinetics but are included within the characteristic framework of the invention.

25 It is likewise possible to mix the microcapsules according to the invention with a certain amount of perindopril that is immediately available in the organism.

A combination of the microcapsules containing perindopril and microcapsules containing active ingredients other than perindopril is also possible.

Those pharmaceutical compositions, obtained starting from microcapsules according to the invention, are beneficial for the treatment of arterial hypertension and heart failure.

- 5 A clinical study carried out with patients using gelatin capsules containing the microcapsules according to the invention administered at about 2200 hours has shown that the plasma concentrations of active ingredient were such that they enabled a substantial reduction in the pressure rise observed in the mornings and enabled the pressure control over that period to be improved.
- 10 On the other hand, it was demonstrated in the clinical study that, using the microcapsules according to the invention, pressure protection was perfect over the whole of the nycthemeron, that the number of patients having normalised arterial pressure was higher than that obtained with an immediate-release tablet and, finally, that there was a net improvement in interindividual variation.
- 15 Finally, it was observed in the clinical study that, unlike the immediate-release tablet currently on the market, which must be taken before meals, the intake of food changing the bioavailability of the active ingredient, the pharmaceutical compositions according to the invention can be administered before or after meals without the bioavailability being changed.
- 20 The examples of formulations of perindopril microcapsules below illustrate the invention but do not limit it in any way.

1- Preparation of perindopril microcapsules

Step A : Preparation of perindopril microparticles

- 25 157 g of perindopril *tert*-butylamine salt and 17 g of hydroxypropyl cellulose are dispersed or dissolved in 1300 g of acetone. The suspension is sprayed in a glatt gpcg3 spray coater

onto 1500 g of sugar microspheres having an average diameter of from 355 to 500 μm . The film-coating conditions are : product temperature : 37-39°C, spray delivery rate : 42 g/min, atomisation pressure : 1.8 bar.

Step B : Preparation of perindopril microcapsules

- 5 The hydrophilic polymer A and the hydrophobic compound B are dissolved in isopropanol heated to a temperature of from 65 to 75°C. The solution is sprayed in a Glatt GPCG3 spray coater onto the perindopril microparticles prepared in Step A. The film-coating conditions are: product temperature : 36-41°C, spray delivery rate : 8-12 g/min, atomisation pressure : 1.5 bar.

2- Formulation Examples

The formulation examples are given in the Table below :

<i>Microcapsule constituents</i>			
	<i>Perindopril microparticles (g)</i>	<i>Polymer A nature / quantity (g)</i>	<i>Compound B nature / quantity (g)</i>
Formulation 1	700	Eudragit® L100 37	Hydrogenated palm oil 56
Formulation 2	700	Eudragit® L100 140	Hydrogenated palm oil 93
Formulation 3	700	Eudragit® L100 93	Hydrogenated palm oil 140
Formulation 4	700	Eudragit® L100 105	Hydrogenated palm oil 70
Formulation 5	700	Eudragit® L100-55 105	Hydrogenated cottonseed oil 70

Remarks : the quantities of isopropanol used for the preparation of formulations 1 to 5 are,
5 respectively, 840 g, 2100 g, 2100 g, 1576 g and 1575 g.

The microcapsules of formulations 1 to 5 were tested in a Dissolutest, according to the pharmacopoeia, maintained at 37°C and stirred at 100 revs/min at constant pH or with evolving pH.

The results of those tests are presented in the accompanying Figures 1 to 5.

Figure 1 : Formulations 1 and 2

10 These microcapsules were tested in HCl medium at pH 1.4. The release profiles obtained with the two formulations are characteristic of a delayed and prolonged release. For both formulations, the release phase is triggered without change of pH after the respective latent periods of 1 and 3 hours. It will be noted that, despite the different latent periods,
15 appropriate choices of the Eudragit® L100/palm oil ratios allowed similar release kinetics to be obtained in the release phase.

Figure 2 : Formulation 2

These microcapsules were tested in an HCl medium at pH 1.4 for 3 hours and at pH 6.8 subsequently.

The release profiles are characteristic of a delayed and prolonged release. The release phase is triggered on change of the pH at $t = 3$ hours. Comparative examination of the release profiles at pH 1.4 and with evolving pH thus demonstrate that the release can be triggered by a change of pH or without a change of pH.

Figure 3 : Formulation 3

These microcapsules were tested in an HCl medium at pH 1.4. The release profile is characteristic of a delayed and prolonged release. The release phase is triggered without change of pH after a latent period of 6 hours

Figure 4 : Formulation 4

These microcapsules were tested either at constant pH (1.4) or with evolving pH (1.4 for 3 hours then 6.8). The release profiles are characteristic of a delayed and prolonged release. It is confirmed that, with evolving pH, the release phase is triggered twice, at $t = 1$ without change of pH, then the increase in pH at $t = 3$ hours triggers the second release mechanism after the pH has changed.

Figure 5 : Formulation 5

These microcapsules were tested at pH 1.4. The release profile is characteristic of a delayed and prolonged release. The release phase is triggered without change of pH after a latent period of 2.5 hours.

CLAIMS

1- "Reservoir" microcapsules for the delayed and controlled release of perindopril or a pharmaceutically acceptable salt thereof for oral administration, characterised in that those microcapsules are :

- 5 ♦ composed of microparticles of perindopril or a pharmaceutically acceptable salt thereof each covered by at least one coating film, that coating film being formed from a composite material comprising :
- at least one hydrophilic polymer A carrying groups ionised at neutral pH,
 - at least one hydrophobic compound B, and representing a mass fraction (% by
- 10 weight in relation to the total mass of the microcapsules) less than or equal to 40,
- ♦ and have a diameter of less than 1200 microns.

2- Microcapsules of perindopril or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to claim 1, characterised in that the hydrophilic polymer A is selected from cellulose compounds, copolymers of methacrylic acid and a methacrylic acid ester, copolymers of

15 methacrylic acid and an acrylic acid ester and mixtures thereof.

3- Microcapsules according to claim 2, characterised in that the hydrophilic polymer A is a copolymer of methacrylic acid and methyl methacrylate or a copolymer of methacrylic acid and ethyl acrylate.

4- Microcapsules according to any one of claims 1, 2 and 3, characterised in that the

20 hydrophobic compound B is selected from vegetable waxes, hydrogenated vegetable oils, hydrogenated triglycerides and mixtures thereof.

5- Microcapsules according to any one of claims 1 to 4, characterised in that the hydrophobic compound B is a hydrogenated vegetable oil.

6- Microcapsules according to any one of claims 1 to 5, characterised in that the coating film is composed of a mixture of hydrophilic polymer A and hydrophobic compound B in which the weight ratio B/A is between 0.2 and 4.

7- Microcapsules according to any one of claims 1 to 6, wherein the coating film enables :

- at a pH of 1.4, a dissolution profile comprising a latent phase of a duration greater than or equal to half an hour - preferably between 1 and 8 hours and more especially from 1 to 5 hours, to be obtained,
- a release phase of perindopril to be obtained at any instant during the latent phase after transition from pH 1.4 to pH 6.8.

8- Microcapsules according to any one of claims 1 to 7, characterised in that perindopril is in the form of the tert-butylamine salt.

9- Microcapsules according to any one of claims 1 to 7, characterised in that perindopril is in the form of the arginine salt.

10- Microcapsules according to claim 9, characterised in that perindopril or a pharmaceutically acceptable salt thereof is deposited onto a neutral core having a diameter of from 50 to 600 microns.

11- Microcapsules according to claim 10, characterised in that the neutral hydrophilic core is made of sucrose, dextrose, lactose or cellulose.

12- Use of the microcapsules according to any one of claims 1 to 11 for the preparation of pharmaceutical compositions preferably in the form of tablets, powders or gelatin capsules.

13- Pharmaceutical composition characterised in that it comprises microcapsules according to any one of claims 1 to 11.

14- Pharmaceutical composition according to claim 13, characterised in that it is presented in the form of tablets, powders or gelatin capsules, preferably gelatin capsules.

15- Pharmaceutical composition according to claim 13 or 14 for use in the treatment of arterial hypertension and heart failure.

FIGURE 1 : Release profiles of perindopril microcapsules of formulations 1 and 2 without change of pH

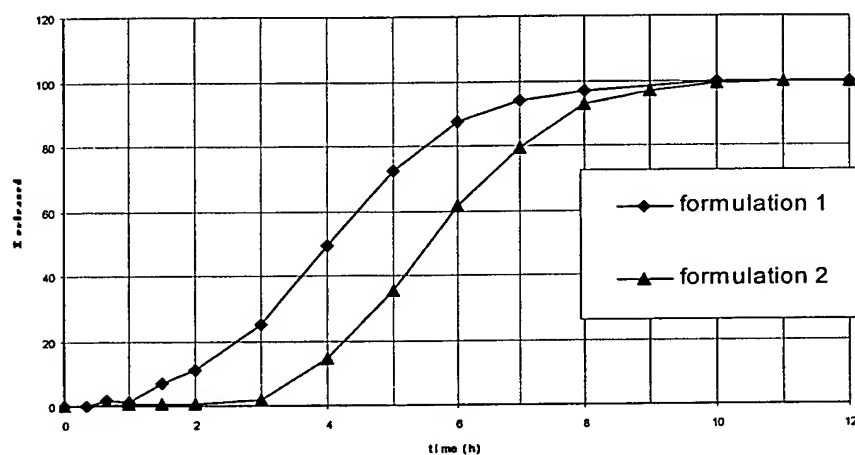
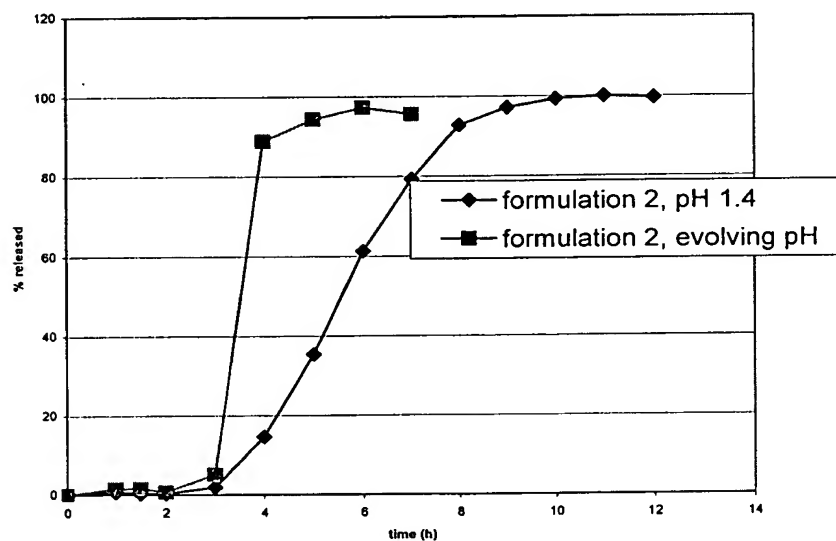
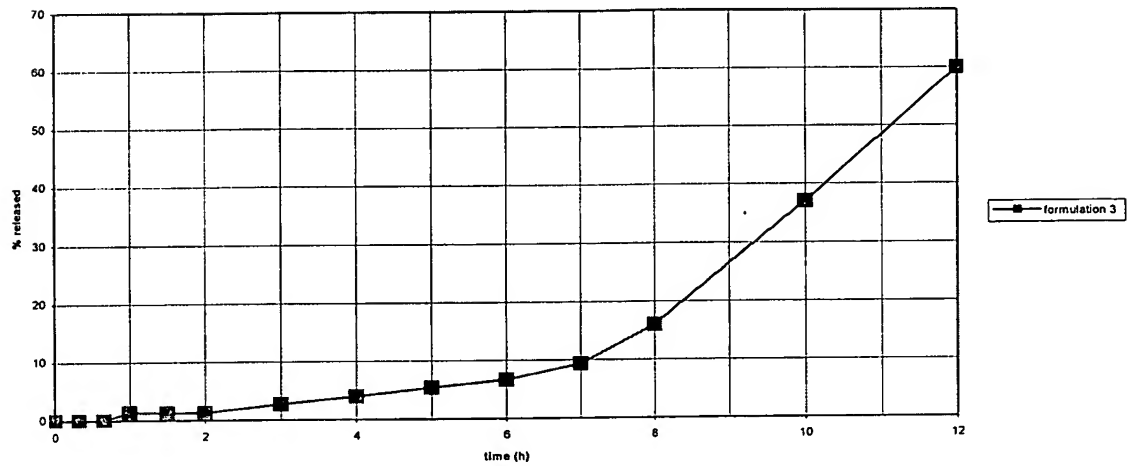


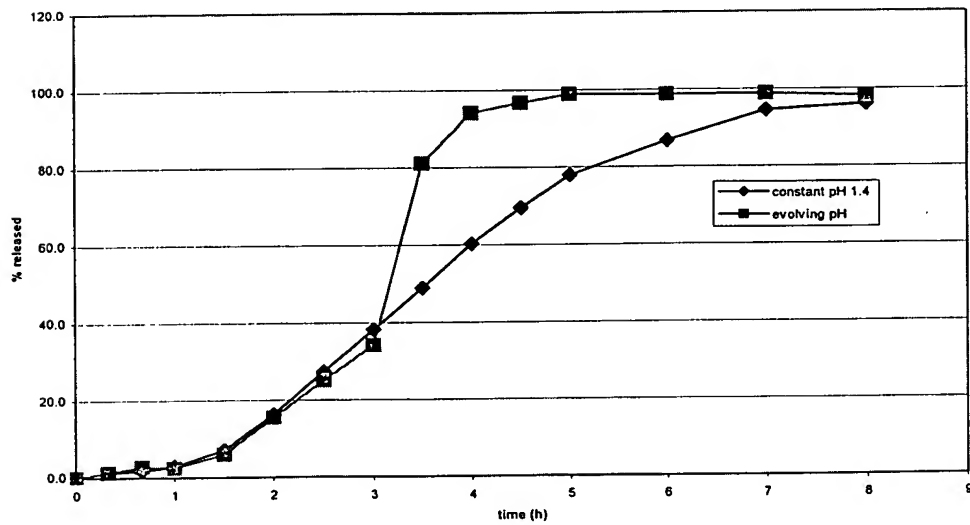
FIGURE 2 : Release profiles of perindopril microcapsules of formulation 2 with or without change of pH



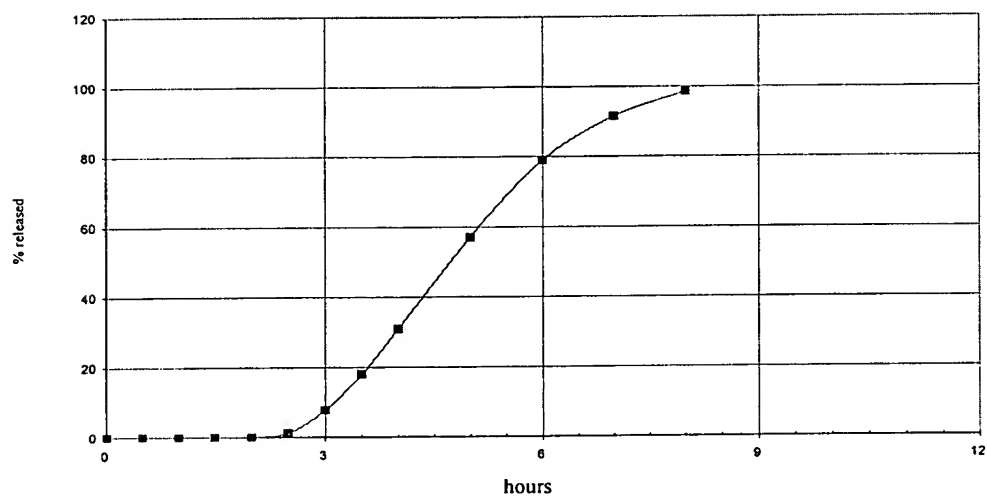
*FIGURE 3: Release profile of perindopril microcapsules of formulation 3
without change of pH*



*FIGURE 4 : Release profiles of perindopril microcapsules of formulation 4
with or without change of pH*



*FIGURE 5 : Release profile of perindopril microcapsules of formulation 5
without change of pH*



received 11/07/02

**INPI NATIONAL INSTITUTE
FOR INDUSTRIAL PROPERTY**

**PATENT OF INVENTION *cerfa*
UTILITY CERTIFICATE No. 11235*02**

Intellectual Property Code - Book VI

PATENTS DIVISION

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Tel.: 01 53 04 53 04

Fax: 01 42 93 59 30

DECLARATION OF INVENTORSHIP Page No. 1/2

(if the Applicant is not the inventor or not the only inventor)

This form is to be completed legibly in black ink DB 113 W/260899

Your references for this file (<i>optional</i>)		5492	
NATIONAL REGISTRATION NO.		0207778	
TITLE OF THE INVENTION (maximum 200 characters or spaces) MICROCAPSULES FOR THE DELAYED AND CONTROLLED RELEASE OF PERINDOPRIL			
APPLICANT(S): LES LABORATOIRES SERVIER 12, place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex			
DESIGNATE(S) AS INVENTOR(S) : (Indicate at the top right-hand side "Page No. 1/1". If there are more than three inventors, use an identical form and number each page indicating the total number of pages).			
Name		HUET DE BAROCHEZ	
Forenames		Bruno	
Address	Street	38, rue des Grands Champs	
	Postal code and town	45140	INGRE (France)
Belonging company (<i>optional</i>)			
Name		WUTHRICH	
Forenames		Patrick	
Address	Street	15, rue Marcelin Berthelot	
	Postal code and town	45000	ORLEANS (France)
Belonging company (<i>optional</i>)			
Name		LEGRAND	
Forenames		Valérie	
Address	Street	Bat. C - 25, rue d'Yerres	
	Postal code and town	91230	MONTGERON (France)
Belonging company (<i>optional</i>)			
DATE AND SIGNATURE(S) OF THE APPLICANT(S) OR OF THE AUTHORISED AGENT (Name and position of signatory) 24 June 2002 (signature) S. JAGUELIN-GUINAMANT, Patent Engineer			

Law No. 78-17 of 6 January 1978 relating to information processing, data files and rights applies to the responses made on this form. It guarantees right of access to and correction of the data concerning you at the INPI.

received 11/07/02

INPI NATIONAL INSTITUTE
FOR INDUSTRIAL PROPERTY

PATENT OF INVENTION *cerfa*
UTILITY CERTIFICATE No. 11235*02

Intellectual Property Code - Book VI

PATENTS DIVISION

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Tel.: 01 53 04 53 04

Fax: 01 42 93 59 30

DECLARATION OF INVENTORSHIP Page No. 2/2

(if the Applicant is not the inventor or not the only inventor)

This form is to be completed legibly in black ink DB 113 W /260899

Your references for this file (optional)		5492	
NATIONAL REGISTRATION NO.		0207778	
TITLE OF THE INVENTION (maximum 200 characters or spaces) MICROCAPSULES FOR THE DELAYED AND CONTROLLED RELEASE OF PERINDOPRIL			
APPLICANT(S): LES LABORATOIRES SERVIER 12, place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex			
DESIGNATE(S) AS INVENTOR(S) : (Indicate at the top right-hand side "Page No. 1/1". If there are more than three inventors, use an identical form and number each page indicating the total number of pages).			
Name		CASTAN	
Forenames		Catherine	
Address	Street	Le Verger du Gontey 55, chemin du May	
	Postal code and town	69530	ORLIENAS (France)
Belonging company (optional)			
Name		MEYRUEIX	
Forenames		Rémi	
Address	Street	42, rue Hecor Berlioz Le Bois St Rambert	
	Postal code and town	69009	LYON (France)
Belonging company (optional)			
Name			
Forenames			
Address	Street		
	Postal code and town		
Belonging company (optional)			
DATE AND SIGNATURE(S) OF THE APPLICANT(S) OR OF THE AUTHORISED AGENT (Name and position of signatory) 24 June 2002 (signature) S. JAGUELIN-GUINAMANT, Patent Engineer			

Law No. 78-17 of 6 January 1978 relating to information processing, data files and rights applies to the responses made on this form. It guarantees right of access to and correction of the data concerning you at the INPI.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.